

(12) PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. AU 199715930 B2
(10) Patent No. 714998

(54) Title
Process for the production of powdered pulmonary surfactant preparations

(51)⁶ International Patent Classification(s)
A61K 009/14 C07K 014/785

(21) Application No: 199715930 (22) Application Date: 1997.01.18

(87) WIPO No: W097/26863

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
19602332	1996.01.24	DE

(43) Publication Date : 1997.08.20

(43) Publication Journal Date : 1997.10.09

(44) Accepted Journal Date : 2000.01.13

(71) Applicant(s)
BYK Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH

(72) Inventor(s)
Klaus Eistetter

(74) Agent/Attorney
GRIFFITH HACK, GPO Box 1285K, MELBOURNE VIC 3001

BEST AVAILABLE COPY

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/14, C07K 14/785	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/26863 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. Juli 1997 (31.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00230 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Januar 1997 (18.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 02 332.7 24. Januar 1996 (24.01.96) DE 96103442.8 6. März 1996 (06.03.96) EP (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: DE usw. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EISTETTER, Klaus [DE/DE]; Säntisblick 7, D-78465 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; P.O. Box 100310, D-78403 Konstanz (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BA, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: PROCESS FOR THE PRODUCTION OF POWDERED PULMONARY SURFACTANT PREPARATIONS (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PULVERFÖRMIGEN LUNGENSURFACTANT-ZUBEREITUNGEN (57) Abstract The invention concerns a process for the production of a powdered pulmonary surfactant preparation containing a hydrophobic protein serving as a pulmonary surfactant characterized by the fact that an organic solution or suspension containing a hydrophobic protein serving as a pulmonary surfactant and possibly other components is subject to spray drying. Powder preparations are obtained that exhibit very good stability under storage, are easy to reconstitute and which are also suitable for administration by inhalation. (57) Zusammenfassung Es wird ein Verfahren zur Herstellung einer pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitung enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft. Man erhält sehr gut lagerstabile, einfach zu rekonstituierende Pulverzubereitungen, die sich auch zur inhalativen Verabreichung eignen.		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brazillen	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen.

Stand der Technik

Die Lunge aller Wirbeltiere enthält ein Substanzgemisch, das als "Lungensurfactant" bezeichnet wird. Es zeigt oberflächenaktive Eigenschaften und setzt die Oberflächenspannung im Alveolarbereich der Lungen so weit herab, daß ein Kollaps der finalen Atemwegsbereiche bei der Ausatmung vermieden wird. Dieses Substanzgemisch reguliert die Oberflächenspannung dynamisch, so daß der nach dem Laplaceschen Gesetz zu erwartende Kollaps der kleinen Alveolen zugunsten der größeren durch entsprechende Anpassung der Oberflächenspannung vermieden wird. Als Ergebnis entsteht so eine wohl ausbalancierte, histologisch und physiologisch stabile Struktur der Lunge.

Lungensurfactant wird von den alveolären Pneumozyten vom Typ II in Form lamellarer Körperchen (lamellar bodies) sezerniert. Diese sind kompakte Einheiten aus Phospholipid-Doppelschichten (bilayer) mit einem hohen Anteil an Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Phosphatidylglycerin (PG). Als weitere essentielle Komponenten sind im Lungensurfactant Proteine enthalten, die mit SP-A, SP-B und SP-C bezeichnet werden. SP-A ist ein hochmolekulares Glycoprotein, das bei der Regulation der Sekretion eine entscheidende Rolle spielt.

Die hydrophoben Proteine SP-C und, in geringerem Maße, SP-B übernehmen bei der Ausbildung des monomolekularen Oberflächenfilms (dem Surfactant im engeren Sinne) die Rolle "thermodynamischer Katalysatoren". Durch die Anwesenheit dieser Proteine wird die Spreitungskinetik enorm beschleunigt. Erst dadurch ist die verzögerungsfreie Anpassung der Surfactant-Zusammensetzung an die jeweiligen Oberflächenspannungserfordernisse möglich. Diese Eigenschaften spiegeln sich in dem extrem hydrophoben Charakter der Proteine, insbesondere des SP-C, wider.

Bei frühgeborenen Babys ist deren Lunge noch nicht oder noch nicht in ausreichendem Maß in der Lage, Lungensurfactant zu produzieren, was zu einem lebensbedrohlichen Sauerstoffmangel führt (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS). IRDS stellt die Haupttodesursache bei Frühgeborenen dar.

Seit vielen Jahren hat es sich bewährt, IRDS durch Einbringen von Lungensurfactant-Zubereitungen in die Lungen der betroffenen Kinder zu behandeln. Aus Pilotstudien ist bekannt, daß auch bei ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrom) einschließlich ALI (Acute Lung Injury) Lungensurfactant-Zubereitungen klinisch wirksam sind.

Lungensurfactant-Zubereitungen können aus tierischen Lungen in einem aufwendigen Extraktions- und Zentrifugationsprozeß (Lungenlavage) gewonnen werden oder aus einzelnen Komponenten zusammengestellt werden.

Die WO 92/06703 beschreibt die Herstellung synthetischer Lungensurfactant-Zubereitungen durch Eindampfen einer Chloroform-Lösung enthaltend Phospholipide, wie Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Dioleoylphosphatidylethanolamin (DOPE), und Cholesterol am Rotationsverdampfer zu einem dünnen Film, der gewünschtenfalls zusammen mit geeigneten Proteinen in einem Puffer resuspendiert wird.

Aus WO 91/00871 ist es bekannt, eine organische Lösung einer Lungensurfactant-Zubereitung, die ein gentechnologisch hergestelltes Lungensurfactant-Protein enthält, einzuengen, mit einem Puffer zu rehydratisieren und anschließend zu lyophilisieren. Das erhaltene Lyophilisat hat den Nachteil, daß es vor der Verabreichung 15 Minuten bei 37°C rehydratisiert werden muß, was vom Anwender als sehr umständlich und fehleranfällig empfunden wird.

In der EP 0119056 wird ein Verfahren zur Herstellung einer Lungensurfactant-Zubereitung angegeben, bei dem alle Bestandteile in einem organischen Lösungsmittel gelöst werden, die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt wird, der erhaltene Rückstand in einem wäßrigen Medium bei erhöhter Temperatur über einen längeren Zeitraum resuspendiert wird und die erhaltene Suspension einer Gefriertrocknung unterworfen wird. Auch dieses Verfahren ist technisch sehr aufwendig.

Die DE 3229179 offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer proteinfreien Lungensurfactant-Zubereitung, bei dem die Bestandteile in Eisessig gelöst werden und die erhaltene Lösung gefriergetrocknet wird. Nachteilig an diesem Verfahren ist die Verwendung von Eisessig, weil dies umfangreiche Sicherheitsmaßnahmen erforderlich macht.

In der EP 0655237 wird vorgeschlagen, Arzneistoffzubereitungen, die in Form eines Suspensionsaerosols inhalativ verabreicht werden sollen, durch Sprühtrocknung aus Ethanol/Wasser-Gemischen herzustellen. Dieses Verfahren wird u. a. als geeignet beschrieben für Zusammensetzungen, die hydrophile Proteine, wie z. B. Ecatibantacetat, Humaninsulin und Buserelinacetat, enthalten.

Beschreibung der Erfindung

Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird darin gesehen, ein Verfahren zur Herstellung von proteinhaltigen pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine anzugeben, das technisch möglichst wenig aufwendig ist und zu einem vorteilhaft anzuwendenden lagerstabilen Produkt führt.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß diese Aufgabe dadurch gelöst werden kann, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft.

Man erhält nach diesem Verfahren ein Produkt, das lange Zeit lagerstabil ist und sich ohne besonderen Aufwand vor der Anwendung resuspendieren läßt. Als besonderer Vorteil des erhaltenen Pulvers ist seine geringe Teilchengröße (1 bis 5 µm) hervorzuheben, die eine inhalative Verabreichung erlaubt. Dieser Aspekt ist von besonderer Bedeutung bei der Verwendung von Lungensurfactant-Zubereitungen als Schlepper für über die Lunge applizierbarer Arzneistoffe.

Es ist sehr erstaunlich und bisher nicht erklärbar, wieso die zum Teil sehr temperaturempfindlichen Bestandteile von Lungensurfactants die Bedingungen des Sprühtrocknungsprozesses überstehen. So ist z. B. bekannt, daß das Lungensurfactant-Protein SP-C oberhalb von -20°C sehr rasch aggregiert und damit inaktiviert wird. Den erfindungsgemäßen Sprühtrocknungsprozeß dagegen übersteht dieses Protein ohne merkliche Zersetzung und liegt dann als lockeres Pulver vor, das bei Raumtemperatur lagerfähig ist.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft.

Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

Als hydrophobe Lungensurfactant-Proteine kommen gleichermaßen solche natürlichen Ursprungs als auch synthetisch, einschließlich gentechnologisch, hergestellte Proteine, insbesondere SP-B und SP-C, sowie deren Mischungen in Frage. Unter synthetischen Proteinen sollen auch solche Proteine verstanden werden, deren Aminosäuresequenz von der Aminosäuresequenz natürlich vorkommender Lungensurfactant-Proteine mehr oder weniger stark abweicht, einschließlich solcher synthetische Proteine, die eine vollkommen eigenständig im Hinblick auf ihre Lungensurfactant-Eigenschaft konzipierte Aminosäuresequenz aufweisen, wie sie beispielsweise in EP 0593094 und EP 92/22315

beschrieben sind. Diese Proteine können durch bekannte Verfahren isoliert, synthetisiert und aufgereinigt sein.

Als Lösungsmittel zur Herstellung einer organischen Lösung oder Suspension eignen sich erfindungsgemäß Alkohole, wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, Butanole, Chlorkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform etc., Aceton, Ether, Kohlenwasserstoffe, Benzol, Toluol und deren Gemische, wobei auch Wasser enthalten sein kann, soweit eine Mischbarkeit mit Wasser gegeben ist. Der maximale Wassergehalt beträgt 25 Gew.-%. Bevorzugt ist ein Wassergehalt von 5 bis 15 Gew.-%. Dem Fachmann ist es ein leichtes, aufgrund seiner Fachkenntnisse auf dem Gebiet der Sprühtrocknung und nötigenfalls durch übliche Versuche die für die zu trocknenden Surfactantgemische am besten geeigneten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische auszuwählen.

Als weitere Bestandteile enthalten die Lungensurfactant-Zubereitungen die üblichen Stoffe, wie insbesondere Phospholipide, Carbonsäuren und Puffersubstanzen.

Vor Beginn der Sprühtrocknung kann die Lösung durch ein Sterilfilter filtriert werden. Die Sprühtrocknung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei K. Masters, Spray Drying Handbook, 5th Ed. 1991, und J. Broadhead, S. K. Edmond Ronan, C. T. Rhodes, The Spray Drying of Pharmaceuticals, Drug Dev. Ind. Pharm. 18, 1169 (1992). Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Zyklons und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt.

Erfindungsgemäß hat es sich als zweckmäßig erwiesen, als Lösungsmittel Alkohole und Chlorkohlenwasserstoffe, insbesondere Methanol, Ethanol, 2-Propanol und Chloroform und deren Gemische, gegebenenfalls mit einem geringen Wasserzusatz (bis maximal 25 Gew.-%), zu verwenden. Als Trocknungsgase kommen insbesondere Luft und Stickstoff in Frage.

Als Gaseintrittstemperatur sind 60 bis 200°C, vorzugsweise 90 bis 150°C zweckmäßig. Die Gasaustrittstemperatur wird durch entsprechende Steuerung der Sprühleistung und/oder der Gasmenge auf 40 bis 80°C, vorzugsweise 50 bis 70°C gehalten.

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

7,0 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,5 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-natrium, 205 mg Calciumchloriddihydrat und 250 mg Palmitinsäure werden unter Erwärmen auf 60°C in 300 ml Ethanol/Wasser (85:15) gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 350 ml einer Lösung von SP-C in Chloroform/Methanol 9:1 ($c = 429 \text{ mg/l}$) gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Luft, Eintrittstemperatur 90°C, Austrittstemperatur 52 - 54°C. Man erhält ein lockeres Pulver.

Beispiel 2

Eine Lösung von aus Rinderlungen gewonnenem Surfactant (erhalten durch Extraktion und Reinigungsschritte, wie z. B. beschrieben in EP 406732) in Chloroform/Methanol wird unter folgenden Bedingungen sprühgetrocknet: Laborsprühtrockner Büchi B 191, Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 80°C, Austrittstemperatur 50 - 52°C. Man erhält ein feines, gelbliches Pulver.

Beispiel 3

10,95 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 4,6 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-ammonium, 418 mg Calciumchloriddihydrat und 750 mg Palmitinsäure werden in 330 ml 2-Propanol/Wasser (85:15) bei 50°C gelöst und nach dem Abkühlen auf 30°C mit 620 ml einer Lösung von SP-C in Isopropanol/Wasser (95 : 5, $c = 484 \text{ mg/l}$) gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 100°C, Austrittstemperatur 58 - 60°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

Beispiel 4

3,74 g (5,1 mmol) 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,81 g (3,7 mmol) 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,90 g (3,9 mmol) 1,2-Dipalmitoylphosphatidyl-3-sn-phosphatidylglycerol-natrium, 234 mg Palmitinsäure und 279 mg (1,9 mmol) Calciumchloriddihydrat werden in 160 ml 2-Propanol/Wasser (85 : 15) bei 50°C gelöst und nach dem Abkühlen auf 30°C mit 566 ml einer Lösung von SP-C in Isopropanol/Wasser (92 : 8, $c = 330 \text{ mg/l}$) bei 30°C gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 90°C, Austrittstemperatur 58 - 60°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

Beispiel 5

0,5 g RLLLLRLLLLRLLLLRLLLLR (R = Arg, L = Leu), 7,125 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin und 2,43 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidyl-glycerol-ammonium werden in 500 ml Chloroform/Methanol 1 : 1 unter Erwärmen auf 45°C gelöst und anschließend in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 85°C, Austrittstemperatur 55°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Herstellung einer pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitung enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine, dadurch gekennzeichnet, daß man eine organische Lösung oder Suspension enthaltend hydrophobe Lungensurfactant-Proteine und gewünschtenfalls weitere Bestandteile einer Sprühtrocknung unterwirft.**
- 2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als hydrophobe Lungensurfactant-Proteine SP-C und oder SP-B in der organischen Lösung oder Suspension vorliegen.**
- 3. Verfahren nach Patentanspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß SP-C in der organischen Lösung oder Suspension vorliegt.**
- 4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Lösung oder Suspension 5 bis 15 Gew.-% Wasser enthält.**
- 5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Bestandteile Phospholipide enthalten sind.**
- 6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühtrocknung in einem erwärmten Gas durchgeführt wird.**
- 7. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß als Gas Luft oder Stickstoff verwendet werden.**
- 8. Verfahren nach Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas eine Eintrittstemperatur von 60 bis 200°C und eine Austrittstemperatur von 40 bis 80°C aufweist.**
- 9. Verfahren nach Patentanspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Gas eine Eintrittstemperatur von 90 bis 150°C und eine Austrittstemperatur von 50 bis 70°C aufweist.**
- 10. Pulverförmige Lungensurfactant-Zubereitungen gewonnen nach Verfahren nach den Patentansprüchen 1 bis 9.**

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/14 C07K14/785

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 119 056 A (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) 19 September 1984 cited in the application see page 20 - page 21; example 1 ---	1-10
Y	DATABASE WPI Week 8349 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-835368 XP002010938 & JP 58 183 621 A (TEIJIN KK) , 26 October 1983 see abstract --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 May 1997

Date of mailing of the international search report

22.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EP 0 655 237 A (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT) 31 May 1995 cited in the application see the whole document see column 5, line 1 - line 8 -----</p>	1-10

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 119056 A	19-09-84	JP 1736994 C	26-02-93
		JP 3078371 B	13-12-91
		JP 59164724 A	17-09-84
		AU 562676 B	18-06-87
		AU 2512584 A	13-09-84
		CA 1208129 A	22-07-86
		US 4603124 A	29-07-86

EP 655237 A	31-05-95	AU 676390 B	06-03-97
		AU 7905194 A	08-06-95
		CA 2136704 A	28-05-95
		FI 945524 A	28-05-95
		JP 7187996 A	25-07-95
		NO 944526 A	29-05-95
		NZ 264993 A	26-03-96
ZA 9409378 A	11-08-95		

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K9/14 C07K14/785

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 119 056 A (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED) 19. September 1984 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 20 - Seite 21; Beispiel 1 ---	1-10
Y	DATABASE WPI Week 8349 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 83-835368 XP002010938 & JP 58 183 621 A (TEIJIN KK), 26. Oktober 1983 siehe Zusammenfassung --- -/-	1-10

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Mai 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22.05.97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

Kategorie*

Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile

Betr. Anspruch Nr.	
--------------------	--

Y

EP 0 655 237 A (HOECHST
AKTIENGESELLSCHAFT) 31.Mai 1995
in der Anmeldung erwähnt
siehe das ganze Dokument
siehe Spalte 5, Zeile 1 - Zeile 8

1-10

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 119056 A	19-09-84	JP 1736994 C	26-02-93
		JP 3078371 B	13-12-91
		JP 59164724 A	17-09-84
		AU 562676 B	18-06-87
		AU 2512584 A	13-09-84
		CA 1208129 A	22-07-86
		US 4603124 A	29-07-86

EP 655237 A	31-05-95	AU 676390 B	06-03-97
		AU 7905194 A	08-06-95
		CA 2136704 A	28-05-95
		FI 945524 A	28-05-95
		JP 7187996 A	25-07-95
		NO 944526 A	29-05-95
		NZ 264993 A	26-03-96
ZA 9409378 A	11-08-95		
